

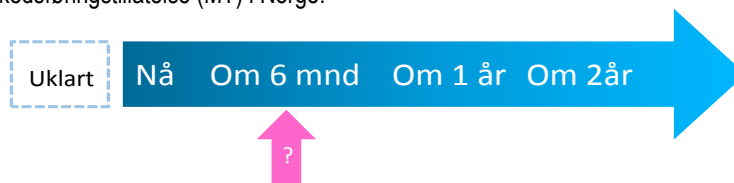


Pexidartinib til behandling av kjempecelletumor i seneskjede

Type metode: Legemiddel
Område: Muskel og skjelett
Virkestoffnavn: pexidartinib
ATC-kode: L01XE Proteinkinasehemmere
MT søker/innehaver: Daiichi Sankyo Europe GmbH (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) - for «behandling av villonodulær synovitt/kjempecelletumor i seneskjede» - av US Food and Drug Administration (FDA), i februar 2014 (2) og for «tenosynovial kjempecelletumor, lokalisert og diffus type» – av EMA, i mai 2015 (3).

Beskrivelse av den nye metoden

Pexidartinib er en tyrosinkinasehemmer som hemmer KIT, CSF1R og FLT3 – vekstfaktorer involvert i tumorcelle-proliferasjon i mange krefttyper (4). Overuttrykk av CSF1 fremmer celleproliferasjon og akkumulering i synovia. De neoplastiske cellene former et tumorlandskap som er sammensatt av en blanding av kjempeceller, mononukleære celler og inflammatoriske celler (5). Metodevarslaget omfatter behandling av voksne pasienter med symptomatisk kjempecelletumor i seneskjede.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kjempecelletumor i seneskjede blir også benevnt som Tenosynovial kjempecelletumor og Pigmentert Villonodulær Synovitt (6).

Seneskjeder er rørformede bindevevsstrukturer som omgir visse sener, bl.a. de lange senene til finger- og tåmuskulaturen. Innvendig er rørene kledd med slimhinne som danner synovia, som er nærmest identisk med leddvæske (7).

Sykdommen opptrer i to histopatologiske typer:

- Diffus type som involverer hele synovialmembranen.
- Lokal type som involverer en del av synovia. Langsomtvoksende, godartet, men lokalt invasiv tumor (6, 8).

Etiologien er ukjent. Det spekuleres i et ukjent agens, eller at tilstanden oppstår som følge av gjentatte traumer og/eller hemartrose. Det er uklart om tilstanden er inflammatorisk eller et benignt neoplasme (6). Det er nesten alltid et enkelt ledd involvert. Synoviale strukturer i kne og fot påvirkes oftest, mens involvering av skulder, håndledd, hånd og hoft er mindre vanlig (8). Symptomene utvikles langsomt og minner om artritt, f.eks. leddsmerter, væskeansamling i ledd, stivhet og i enkelte tilfeller også låsing og instabilitet. Diagnosen stilles ved artroskopi med biopsi, og eventuelt CT og MR. Progressiv nodulær sykdom nær eller i ledd begrenser deres funksjon og kan ødelegge tiliggende bein (6). Tilstanden er sjelden (6, 8). En dansk studie viste at prevalens per 100 000 personer i Danmark, i 2012 var 44,3 for lokal type og 11,5 for diffus type. Lokal type var vanligere hos kvinner og medianalderen ved diagnose var 47 år (9). I følge Norsk Elektronisk Legehåndbok er årlig incidens 1,8 per million innbyggere (6). Selv om kjempecelletumor i seneskjede ikke er en dødelig sykdom og har lav risiko for systemiske metastaser, kan pasienter med tilbakefall oppleve alvorlig langvarig sykdom og dårlig livskvalitet, inkludert postoperative komplikasjoner, sekundær leddgikt, effusjoner og mulig amputasjon (8).

Dagens behandling

Per i dag finnes det ikke noen norsk nasjonal retningslinje som omhandler behandling av kjempecelletumor i seneskjede.

Ifølge Norsk Elektronisk Legehåndbok er behandlingsmålet eksisjon av patologisk vev. Ved lokal type er artroskopisk eksisjon anbefalt behandling. Diffus type er vanskeligere å behandle på grunn av diffus utbredelse. Anbefalt radikal behandling er total synovektomi (åpen eller artroskopisk). Strålebehandling har vært forsøkt og synes å være effektivt. Atrødese, osteotomi og proteseoperasjon kan bli aktuelt. I samme kapittel omtales også gode resultater fra behandling med imatinib, men at det trengs mer data (6). Behandlingen er individuelt tilpasset basert på pasientens egenskaper, symptomer, grad av progresjon og forventet postoperativ morbiditet. Pasienter med diffus sykdom kan ha flere tilbakefall, noe som kan resultere i betydelig ødeleggelse av bein (8).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (10, 11).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne ≥ 18 år med PVNS (Pigmented Villonodular Synovitis)- eller GCT-TS (Giant Cell Tumor of the Tendon Sheath)-diagnose. (N = 120)	Pexidartinib 200 mg kapsler: 1000 mg (5 kapsler) daglig i 2 uker, så 800 mg (4 kapsler) daglig i 22 uker	Placebo	CR (complete response), PR (partial response) i uke 25 basert på MRI og RECIST 1.1	ENLIVEN NCT02371369 (PIII)	Estimert ferdig Desember 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etikk	<input type="checkbox"/>
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Annet	<input type="checkbox"/>

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

Hovedkilder til informasjon

1. FDA News release: FDA approves first therapy for rare joint tumor. [2. august 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-rare-joint-tumor>
2. Pexidartinib: Orphan Drug Product designation database, FDA. Tilgjengelig fra: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opa/detailedIndex.cfm?cfgridkey=419913>
3. Public summary of opinion on orphan designation: [5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amine hydrochloride for the treatment of tenosynovial giant cell tumour, localised and diffuse type. [Publisert 5. mai 2015]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1457-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-5-5-chloro-1h-pyrrolo23-bpyridin-3-ylmethyl_en.pdf
4. Pexidartinib: NCI Drug Dictionary, National Cancer Institute, NIH. Tilgjengelig fra: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/pexidartinib>
5. West RB, Rubin BP, Miller MA, Subramanian S, Kaygusuz G, Montgomery K, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. 2006;103(3):690-5.
6. Villonodulær synovitt: Norsk Elektronisk Legehåndbok, Norsk Helseinformatikk AS. [Revidert 26. april 2019]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/cliniske-kapitler/ortopedi/tilstander-og-sykdommer/ulike-sykdommer/villonodular-synovitt/>
7. Seneskjede: Store Medisinske leksikon. [Oppdatert 8. oktober 2018]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/seneskjede>

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

8. DeLaney, TF, Maki R, Shah S. Antineoplastic therapy for miscellaneous benign diseases affecting soft tissue and bone, including tenosynovial giant cell tumor. 2019. UpToDate, Wolters Kluwer. [Oppdatert 12. august 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/antineoplastic-therapy-for-miscellaneous-benign-diseases-affecting-soft-tissue-and-bone-including-tenosynovial-giant-cell-tumor?search=bulky%20disease&source=search_result&selectedTitle=28~150&usage_type=default&display_rank=28
9. Ehrenstein V, Andersen SL, Qazi I, Sankar N, Pedersen AB, Sikorski R, et al. Tenosynovial giant cell tumor: incidence, prevalence, patient characteristics, and recurrence. A registry-based cohort study in Denmark. 2017;44(10):1476-83.
10. [Orientering om nyt lægemiddel: Pexidartinib](#). (11. juli 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros
11. Pexidartinib: Turalio (US): Pigmented villo-nodular synovitis (PVNS) and giant cell tumour of tendon sheath. (07. august 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 12. august 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pexidartinib/>

Dato for første publisering	20.09.2019
Siste oppdatering	20.09.2019